

①

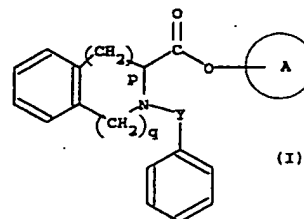
95-385649/50 B02 YAMA 94.03.25  
YAMAOUCHI PHARM CO LTD \*JP 07258250-A  
94.03.25 94JP-056147 (95.10.09) C07D 401/12, A61K 31/40, 31/435,  
31/445, C07D 403/12, 453/02, 487/08, 471/08, 405/14, 401/14, A61K  
31/495, 31/55

New phenyl-heterocycl-ester derivs. - have M3 receptor  
antagonism, useful in treatment and prevention of rhinitis and  
functional disorders of alimentary tract, trachea and bladder  
C95-166316

Phenyl-heterocycl-ester derivs. of formula (I), and their salts are new:

Y = bond or methylene;  
p = 1 or 2;  
q = 0 or 1;  
provided that p+q = 1 or 2;

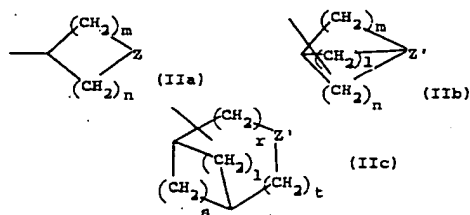
B(6-H, 14-E10, 14-N4) .3



(I)

A = a gp. of formula (IIa)-(IIc):

JP 07258250-A



Z = N-R<sup>1</sup> or N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>Q<sup>-</sup>;  
Z' = N or N<sup>+</sup>R<sup>1</sup>Q<sup>-</sup>;  
Q<sup>-</sup> = anion;  
m, n = 1-4;  
m + n = 3-5;  
l = 1-3;  
m + l = 3-5;  
r, s and t = 0-3;  
r+s+t = 2 or 3;  
R<sup>1</sup> = H, lower alkyl or BR<sup>3</sup>;

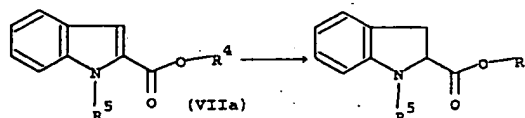
R<sup>1</sup> = lower alkyl or BR<sup>3</sup>;  
R<sup>2</sup> = lower alkyl;  
B = bond, lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene;  
R<sup>3</sup> = heterocyclic gp. having 1-2 heteroatoms which may be condensed  
with benzene ring and substd. by 1-2 substis. or opt. substd.  
phenyl, indenyl or naphthalenyl.

#### USE

(I) have M<sub>3</sub> receptor antagonism and are useful for prevention and  
treating functional disorders of alimentary tract, trachea and bladder  
and rhinitis.

#### PREPARATION

E.g. (a)

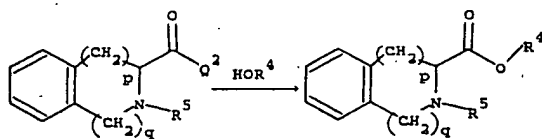


JP 07258250-A+/1

95-385649/50

R<sup>4</sup> = H, lower alkyl or A ring;  
R<sup>5</sup> = H or Y-phenyl.

(b)



Q<sup>2</sup> = leaving gp..

#### EXAMPLE

To a suspension of methyl 1-phenylindoline-2-carboxylate  
(0.55g) and 3-quinuclidinol (0.36g) in toluene (20ml) under argon was  
added NaH (0.02g) and the mixt. was refluxed for 2 hrs. while

removing formed methanol. After cooling to room temp., the mixt.  
was added to satd. NaCl. The sepd. organic layer was dried and  
vacuum distilled. The residue was dissolved in ethanol (10ml) and  
added to 4N HCl dioxane soln. (1ml) and the solvent was vacuum  
distilled off. The residue was recrystallised from ethanol/ether to give  
3-quinuclidinyl 1-phenyl indoline-2-carboxylate hydrochloride  
(0.16g), m.pt. 201-203°C (decomp.). (SCG)  
(28pp085DwgNo.0/0)

JP 072582

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07258250 A**

(43) Date of publication of application: **09.10.95**

(51) Int. Cl

**C07D401/12**  
**A61K 31/40**  
**A61K 31/435**  
**A61K 31/445**  
**A61K 31/495**  
**A61K 31/55**  
**C07D401/14**  
**C07D403/12**  
**C07D403/12**  
**C07D405/14**  
**C07D453/02**  
**C07D471/08**  
**C07D487/08**

(21) Application number: **06056147**

(22) Date of filing: **25.03.94**

(71) Applicant: **YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **TAKEUCHI MAKOTO**  
**NAITO MAKOTO**  
**MORIHIRA KOICHIRO**  
**IKEDA MASARU**  
**ISOMURA YASUO**

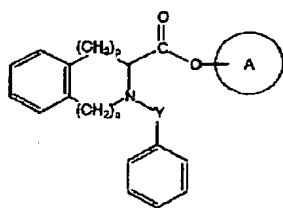
(54) **ESTER DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

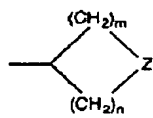
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a novel derivative which has muscarine  $M_3$  receptor affinity and the receptor-antagonistic action, thus is useful as a prophylactic or therapeutic agent for dysfunction in digestive, respiratory and urinary organs and rhinitis.

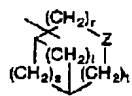
CONSTITUTION: This derivative is expressed by formula I {Y is a single bond or methylene; P is 1, 2; q is 0, 1; p+q is 1, 2; ring A is formula II, formula III [Z is  $N-R^1$  ( $R^1$  is H, a lower alkyl); m, n are 1-4 where m+n is 3-5; r, s, t are 0-3 where r+s+t is 2, 3]} or its salt, for example, 3-quinacridyl 1-phenylindoline-2-carboxylate hydrochloride. The exemplified compound is prepared by, for example, adding sodium hydroxide to a suspended mixture of methyl indoline-2-carboxylate and 3-quinacridinol in toluene under the Ar flow atmosphere and heating the mixture under reflux for 2 hours, as the methanol formed by the reaction is removed.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-258250

(43) 公開日 平成7年(1995)10月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 0 9			
A 6 1 K 31/40				
31/435	A C J			
31/445	A E D			
31/495	A C D			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-56147

(22) 出願日 平成6年(1994)3月25日

(71) 出願人 000006877

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 竹内 誠

茨城県北相馬郡守谷町松前台7-9-14

(72) 発明者 内藤 良

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波230

(72) 発明者 森平 浩一郎

茨城県つくば市二の宮2-5-9 ルーミ  
一筑波337

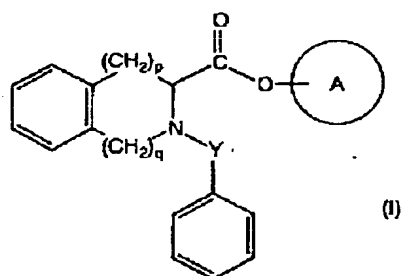
(74) 代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

最終頁に続く

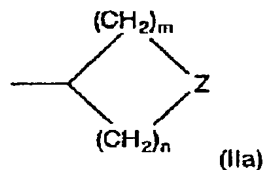
(54) 【発明の名称】 エステル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式 (I)



(式中、Yは単結合又はメチレン基、pは1又は2、qは0又は1、p+qは1又は2、A環は、式 (IIa) の基など、



ZはN-R<sup>1</sup> 又はN<sup>+</sup> (R<sup>1'</sup>) R<sup>2</sup> · Q<sup>-</sup> で示される

基、mは1~4、nは1~4、m+nは3~5の整数、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキルなど、R<sup>1'</sup> は低級アルキルなどを示す) で示されるエステル誘導体又はその塩。

【効果】 上記化合物はM<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有し、消化管、気管及び膀胱の機能障害又は鼻炎の予防又は治療に有用である。

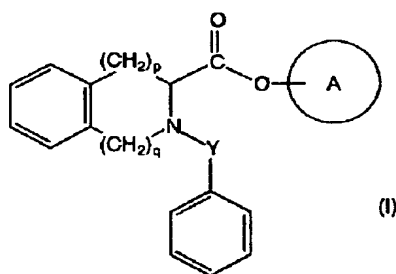
1

2

## 【特許請求の範囲】

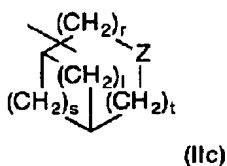
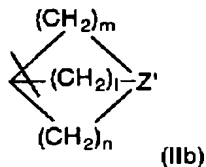
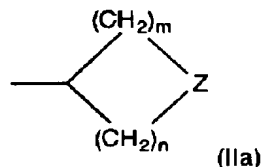
【請求項1】 下記一般式（I）で示されるエステル誘導体又はその塩。

【化1】



（但し、式中の記号は以下の意味を示す。Y：単結合又はメチレン基、p：1乃至2、q：0乃至1、（但し、p+qは1乃至2）A環は、下記一般式（IIa）、（IIb）又は（IIc）の何れかで示される。

【化2】



Z：N-R<sup>1</sup>又はN<sup>+</sup>（R<sup>1a</sup>）R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基、  
Z'：窒素原子又はN<sup>+</sup>-R<sup>1a</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基、  
Q<sup>-</sup>：陰イオン、m：1乃至4の整数、n：1乃至4の整数、（但し、m+nは3乃至5の整数である。）l：1乃至3の整数、（但し、m+lは3乃至5の整数である。）r、s、t：0乃至3の整数、r+s+t：2又は3、R<sup>1</sup>：水素原子、低級アルキル基、又は、式-B-R<sup>3</sup>で示される基、R<sup>1a</sup>：低級アルキル基、又は、式-B-R<sup>3</sup>で示される基、R<sup>2</sup>：低級アルキル基、B：単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>：ヘテロ原子を1乃至2個含有し、ベンゼン環と縮合してもよく、かつ、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいヘテロ環基、又は、置換されていてもよいフェニル基、インデニル基、若しくは、ナフタレニル基。）

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ムスカリン受容体拮抗作用を有するエステル誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、ムスカリン受容体につき研究がなされており、ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物

は、気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少及び頻脈等を引き起こすことが知られている。このムスカリン受容体には、少なくとも3種のサブタイプが存在することが知られている。主にM<sub>1</sub>受容体は脳等に、M<sub>2</sub>受容体は心臓等に、またM<sub>3</sub>受容体は、平滑筋や腺組織に存在する。

【0003】上記ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物については、多数あるが、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受容体に対して非選択的に拮抗するので、特定の疾患の治療を目的とすることは、容易ではなかった。近年、ムスカリン受容体のサブタイプの研究が進み、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受容体に選択的に拮抗する化合物が検討されている（GB-2249093、特開平1-131145号及び特開平3-133980号公報）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来化合物とは化学構造を異にする、優れたムスカリンM<sub>3</sub>受容体親和性を有し、かつムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物を提供することにある。

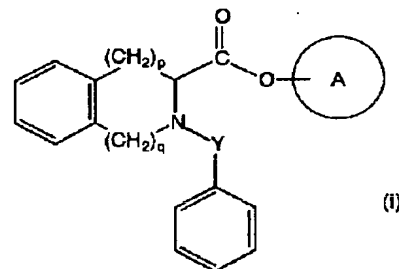
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物につき、鋭意検討した結果、新規なエステル誘導体を創製し、本発明を完成した。すなわち、本発明化合物は、下記一般式（I）で示されるエステル誘導体又はその塩である。

【0006】

【化3】

30



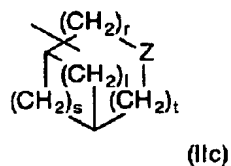
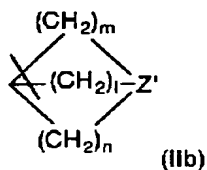
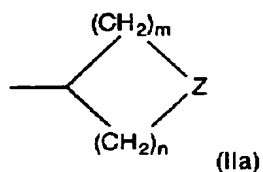
【0007】（但し、式中の記号は以下の意味を示す。Y：単結合又はメチレン基、p：1乃至2、q：0乃至1、（但し、p+qは1乃至2）A環は、下記一般式（IIa）、（IIb）又は（IIc）の何れかで示される。

【0008】

【化4】

50

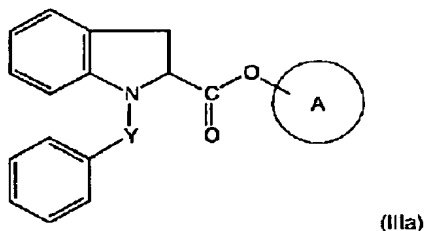
3



【0009】Z: N-R<sup>1</sup>又はN<sup>+</sup>(R<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基、Z': 窒素原子又はN<sup>+</sup>-R<sup>1a</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基、Q<sup>-</sup>: 陰イオン、m: 1乃至4の整数、n: 1乃至4の整数、(但し、m+nは3乃至5の整数である。) l: 1乃至3の整数、(但し、m+lは3乃至5の整数である。) r、s、t: 0乃至3の整数、r+s+t: 2又は3、R<sup>1</sup>: 水素原子、低級アルキル基、又は、式-B-R<sup>3</sup>で示される基、R<sup>1a</sup>: 低級アルキル基、又は、式-B-R<sup>3</sup>で示される基、R<sup>2</sup>: 低級アルキル基、B: 単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、又は低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>: ヘテロ原子を1乃至2個含有し、ベンゼン環と縮合してもよく、かつ、1乃至2個の置換基で置換されていてもよいヘテロ環基、又は、置換されていてもよいフェニル基、インデニル基、若しくは、ナフタレニル基。) p+qは1乃至2であるということは、ベンゼン環と縮合する含窒素環が、5員環又は6員環であるということである。また、pが1乃至2で、qが0乃至1であって、かつ、p+qは1乃至2であるということは、pが1であって、qが0である第一の場合と、pが2であって、qが0である第二の場合と、pが1であって、qが1である第三の場合があるということである。この第一の場合とは、インドリンエステル誘導体(IIIa)を意味する。

【0010】

【化5】



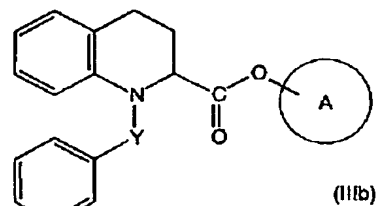
【0011】また、この第二の場合とは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンエステル誘導体(IIIb)を意味する。

【0012】

【化6】

(3)

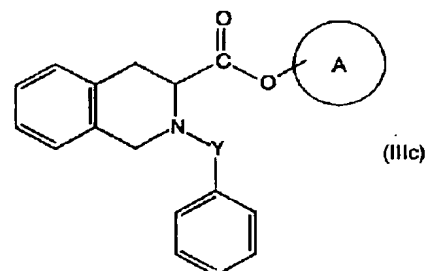
4



【0013】更に、この第三の場合とは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンエステル誘導体(IIIc)を意味する。

10 【0014】

【化7】



20 【0015】この3つの化合物では、インドリンエステル誘導体(IIIa)及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンエステル誘導体(IIIb)が好ましく、また、インドリンエステル誘導体(IIIa)が更に好ましい。

【0016】A環は、一般式(IIa)、(IIb)又は(IIc)で示されるように、飽和であって、窒素原子を環骨格に含む。また、一般式(IIa)又は(IIb)のA環では、m+n又はm+lが3乃至5の整数であるので、5乃至7員環である。

30 【0017】また、ZがN-R<sup>1</sup>又はN<sup>+</sup>(R<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基とは、一般式(IIa)又は(IIc)で示されるA環が、三級アミンである環又は四級アンモニウム塩である環であることを意味する。同様に、Z'が窒素原子又はN<sup>+</sup>-R<sup>1a</sup>・Q<sup>-</sup>で示される基とは、一般式(IIb)で示されるA環が、三級アミンである環又は四級アンモニウム塩である環であることを意味する。

【0018】A環が、一般式(IIa)で示される場合において、ZがN-R<sup>1</sup>で示される化合物(IVa)

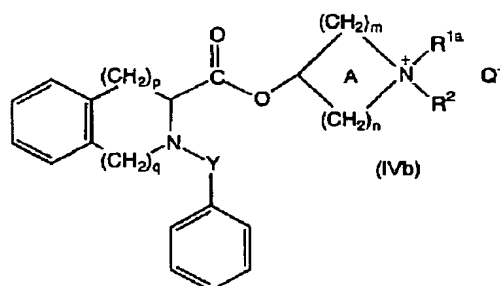
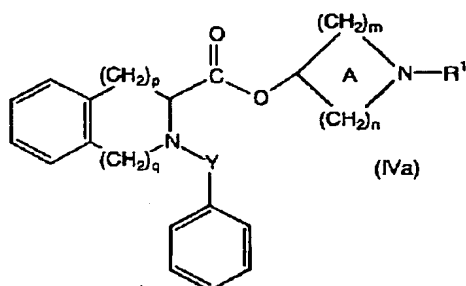
40 と、N<sup>+</sup>(R<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される化合物(IVb)とを例示する。一般式(IIa)で示されるA環としては、5乃至7員環が挙げられ、具体的にはピロリジニル基、ピペリジニル基、ペルヒドロアゼピニル基が挙げられる。

【0019】

【化8】

(4)

5



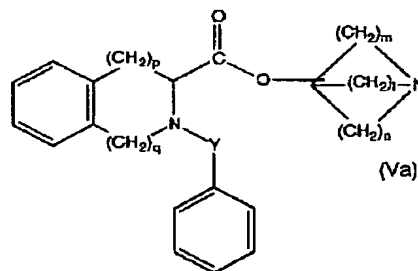
【0020】A環が一般式(IIb)又は(IIc)で示される場合は、いずれも橋かけがある。一般式(IIb)では、1個の窒素原子と1個の炭素原子とが橋頭となっているが、一般式(IIc)では、2個の炭素原子が橋頭となっている。A環が一般式(IIb)又は(IIc)で示される場合は、エステル基の酸素原子と結合する炭素原子は、環上の炭素原子であればいずれでもよく、即ち、橋頭となる4級炭素原子でもよければ、一般式(IIb)又は(IIc)ではCH<sub>2</sub>と表記されている炭素原子がその結合によりメチン炭素となっているものでもよい。

【0021】A環が、一般式(IIb)で示される場合において、Z'が窒素原子で示される化合物(Va)と、N<sup>+</sup>(R<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される化合物(Vb)とを例示する。一般式(IIb)で示されるA環としては、5乃至7員環が挙げられ、具体的には、キヌクリジニル基、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、1-アザビシクロ[3.2.1]オクチル基等が挙げられる。

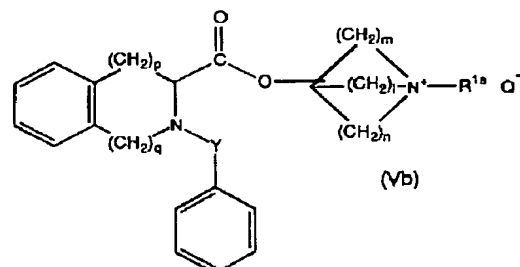
【0022】

【化9】

6



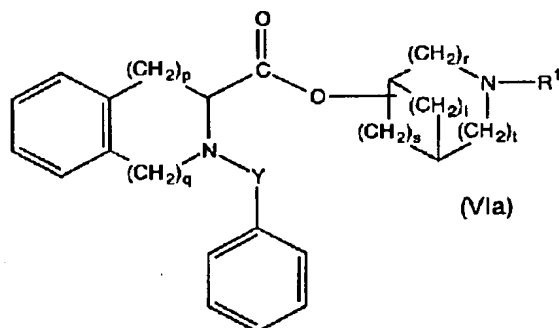
10



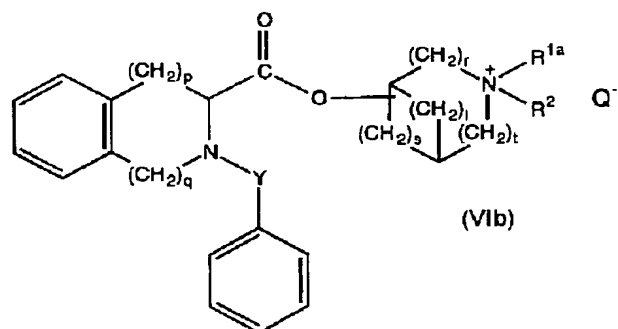
【0023】更に、A環が、一般式(IIc)で示される場合において、ZがN-R<sup>1</sup>で示される化合物(Va)と、N<sup>+</sup>(R<sup>1a</sup>)R<sup>2</sup>・Q<sup>-</sup>で示される化合物(Vb)とを例示する。

【0024】

【化10】



30



40

【0025】一般式(IIc)で示されるA環について、rとsとtとの和が3の場合を次の化11に例示する。1が1のときを左欄とし、1が2のときを中央欄とし、1が3のときを右欄とした。また、rとsとtとの和が2の場合も化12に、同様に例示する。A環として、化12に例示される環が好ましい。

【0026】

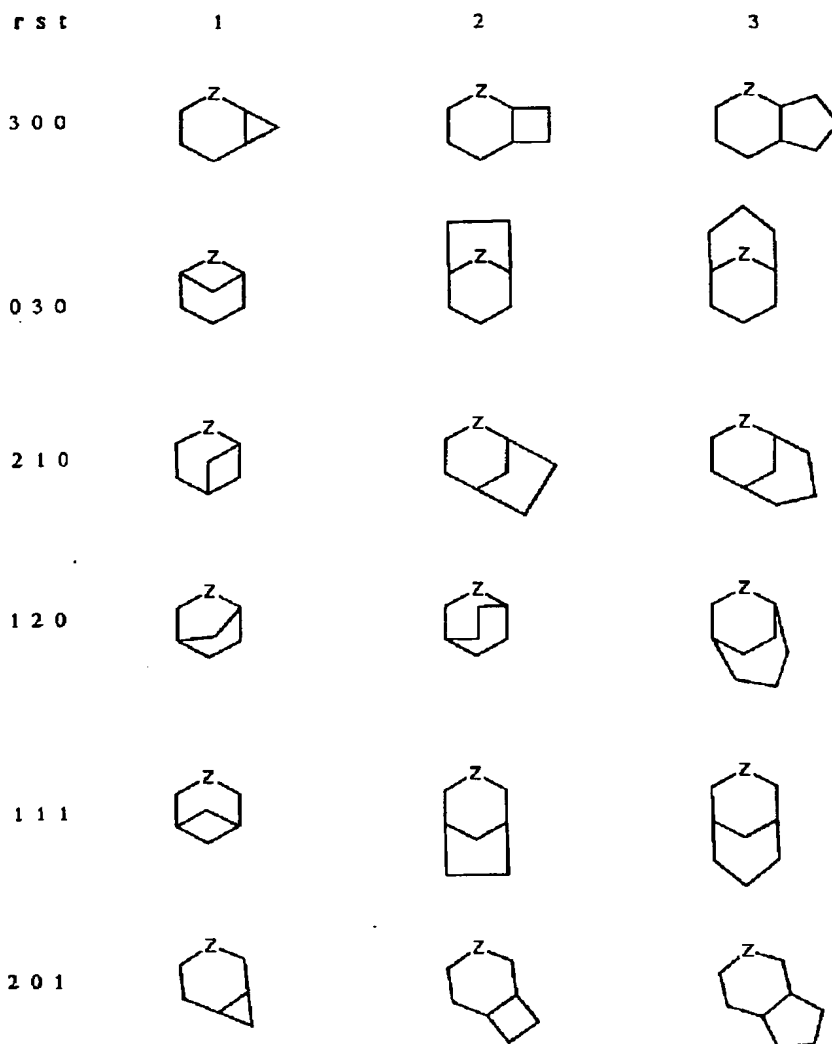
【化11】

50

(5)

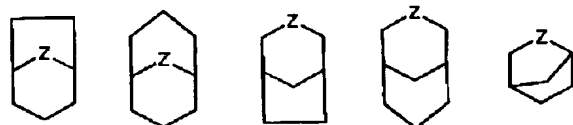
7

8



【0027】

【化12】



【0028】また、本発明化合物(I)では、ベンゼン環と含窒素5又は6員環との縮合環が、M<sub>3</sub>親和性に影響を及ぼすようであるので、この縮合環が上記した3つの場合であるとき、即ち、A環が、窒素を環骨格に含み、環骨格が飽和であって、好ましくは5乃至7員環である限り、A環は特に制限されない。

【0029】四級アンモニウム塩の陰イオンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフラート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオンが好ましいが、これらに限られるものではない。例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン、硝酸イオン、

硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルメート(HCOO<sup>-</sup>)、アセテート(CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>)、プロピオネート、オキサレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンは好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

40

【0030】本明細書では、低級アルキル基とは、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。低級アルキル基としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチ

50



ルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などの炭素数が1乃至4のアルキル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

【0031】本発明では、 $R^1$ 又は $R^{1a}$ が、式-B- $R^3$ で示される基であってもよい。Bとなり得る Bとなり得る「低級アルキレン基」としては、炭素数が1乃至6個のアルキレン基が挙げられ、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。これらの基のうち、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数が1乃至3のアルキレン基が好ましく、メチレン基及びエチレン基がより好ましく、メチレン基が更に好ましい。

【0032】「低級アルケニレン基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルケニレン基であり、具体的にはビニレン基(-CH=CH-)、プロペニレン基(-CH<sub>2</sub>CH=CH-)、ブテニレン基、メチルプロペニレン基、メチルプロペニレン基、ジメチルビニレン基、ペンテニレン基、メチルブテニレン基、ジメチルプロペニレン基、エチルプロペニレン基、ヘキセニレン基、ジメチルブテニレン基、メチルペンテニレン基等が挙げられる。これらの基のうち、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数が2乃至3のアルケニレン基が好ましい。

【0033】「低級アルキニレン基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキニレン基であり、具体的にはエチニレン基(-CC-)、プロピニレン基(-CH<sub>2</sub>CC-)、ブチニレン基、メチルプロピニレン基、ペンチニレン基、メチルブチニレン基、ヘキシニレン基等が挙げられる。これらの基のうち、エチニレン基(-CC-)、プロピニレン基等の炭素数が2乃至3のアルキニレン基が好ましい。

【0034】 $R^3$ は、ヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロ環基、又は、フェニル基、インデニル基、若しくは、ナフタレニル基である。ヘテロ環基は、ベンゼン環と縮合していてもよい。フェニル基、インデニル基、又

はナフタレニル基は、置換基の数に特に制限がないが、3個以下が好ましい。ただし、置換基がハロゲン原子の場合は、置換基の制限はない。

【0035】「ヘテロ原子を1乃至2個を含有するヘテロ環基」としては、不飽和又は飽和の単環又は縮合ヘテロ環基を意味する。好ましくは、単環又は二環式不飽和ヘテロ環基である。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、インドリル基、インダゾリル基、インドリジニル基、キノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジル基、イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

【0036】また、これらのヘテロ環基、フェニル基、インデニル基、及びナフタレニル基は、置換基で置換されていてもよい。具体的には、ハロゲン原子、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、トリハロゲノメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルフォニル基、低級アルキルスルフォニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルフォンアミド基、低級アルキルスルフォンアミド基、カルバモイル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミド基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基若しくはフェニル基等が挙げられる。低級アルキル基については、水酸基、アミノ基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子をいうが、このいずれの原子の組み合わせであってもよい。また、置換基がハロゲン原子の場合は、置換基の数は、特に限定されない。

【0037】「トリハロゲノメチル基」としては、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリヨードメチル基、ジクロロプロモメチル基等が挙げられる。

【0038】「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0039】「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0040】「低級アシル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。「低級アルキルチオ基」としては、メルカプト基中の水素原子を上記低級アルキル基で置換された基を意味し、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

【0041】「低級アルキルスルフィニル基」としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等が挙げられる。「低級アルキルスルフォンアミド基」としては、メチルスルフォンアミド基、エチルスルフォンアミド基、プロピルスルフォンアミド基、イソプロピルスルフォンアミド基、ブチルスルフォンアミド基、ペンチルスルフォンアミド基、ヘキシルスルフォンアミド基等が挙げられる。

\* 【0042】「モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基」としては、カルバモイル基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基を意味し、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。「モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基中の水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。「低級アルキルアミド基」としては、アミド基中水素原子1乃至2個が上記低級アルキル基で置換されたアミド基を意味し、メチルアミド基、エチルアミド基、プロピルアミド基等が挙げられる。

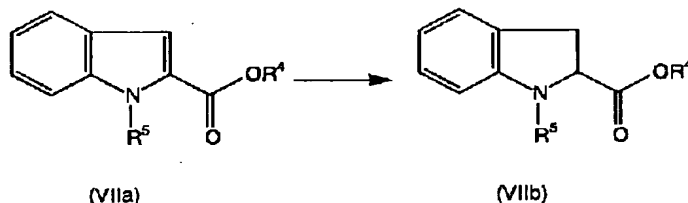
【0043】本発明化合物（I）は、不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を包含する。本発明化合物（I）には、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離される。

【0044】（製造法）本発明化合物（I）は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

#### 第一製法

【0045】

【化13】



【0046】（式中、R4は、水素原子、低級アルキル基、又はA環を意味し、R5は、水素原子又はY-C6H5を意味する。）

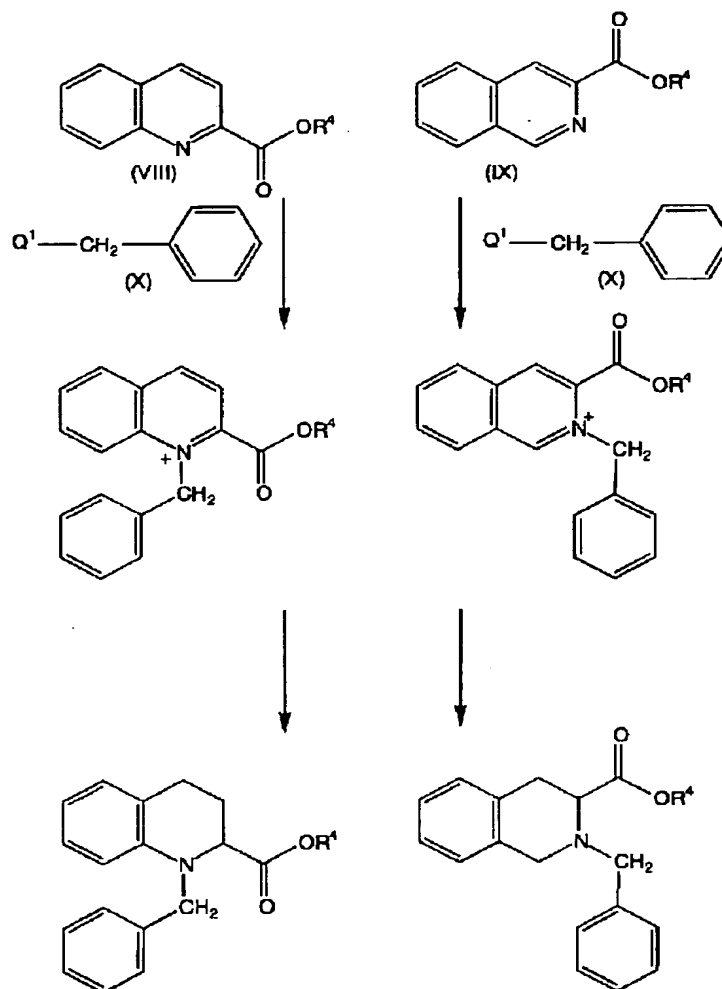
本製造法は、一般式（VIIa）で示されるインドリル化合物を還元することにより、一般式（VIIb）で示されるインドリニル化合物を得る製造である。本反応は、インドリル化合物（VIIa）を触媒存在下における水素化反応、又は、マグネシウム若しくはスズ等の金属存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中還元させるものである。

【0047】水素化反応の触媒としては、パラジウム、白金、ラネーニッケル等を用い、メタノール又はエタノール等のアルコール、水、酢酸等の溶媒中室温乃至加温下常圧乃至加圧下の水素雰囲気下行われる。水素化反応を促進するために、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の添加が好ましい場合がある。

#### 【0048】第二製法

【0049】

【化14】



【0050】（式中、 $Q^1$ は脱離基を意味し、 $R^4$ は前記の意味を有する。）

$Q^1$ の脱離基として例えば、前記 $Q$ のものが好ましい。

【0051】本製造法は、 $N$ -ベンジル化反応を行った後（第一工程）、還元反応させて（第二工程）、本発明化合物を得るものである。第一工程では、一般式（VII）で示されるキノリン化合物（又は一般式（IX）で示されるイソキノリン化合物）と反応対応量のベンジル化合物（X）とを不活性溶媒中室温乃至加温下、撹拌しながら反応させる。

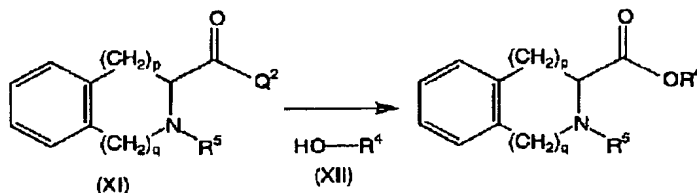
【0052】不活性溶媒としては、例えばジメチルホル\*

30 \* ムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、テトラクロロエタン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジエトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられる。第二工程の還元反応は、第一製法の還元反応と同様に行われる。

【0053】第三製法

【0054】

【化15】



【0055】（式中、 $Q^2$ は、本反応において有利な脱離基を意味し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $p$ 及び $q$ は前記の意味を有する。）

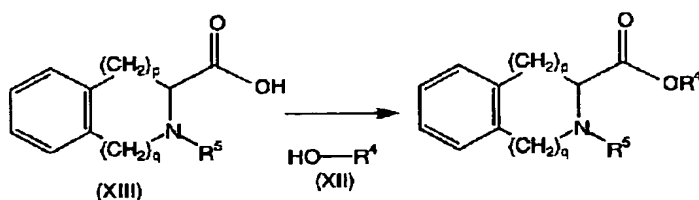
本反応は、エステル交換反応である。一般式（XI）で示される化合物とその反応対応量の一般式（XII）で

示されるヒドロキシ化合物とを不活性溶媒中室温乃至加温下撹拌することにより行われる。

【0056】脱離基 $Q^2$ としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェノキシ基、イミダゾリル基等を含む。不活性溶媒は前記のものを用いることが

できる。本反応を促進させるために、塩基（例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）等を添加するのが好ましい。 \*

\* 【0057】 第四製法  
【0058】  
【化16】



【0059】（式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、p及びqは前記の意味を有する。）

本反応は、アミド化反応であり、一般式（XII）で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と一般式（XI）で示されるヒドロキシ化合物とを不活性溶媒中冷却下乃至加温下撹拌することによりおこなわれる。

【0060】化合物は遊離カルボン酸の状態で使用されるほか、カルボン酸の反応性誘導体として反応に供される。カルボン酸の反応性誘導体としては活性エステル

（例えばベンゾトリアゾールエステルなど）、混合酸無水物、酸ハロゲン化物、活性アミド、酸無水物、酸アジ

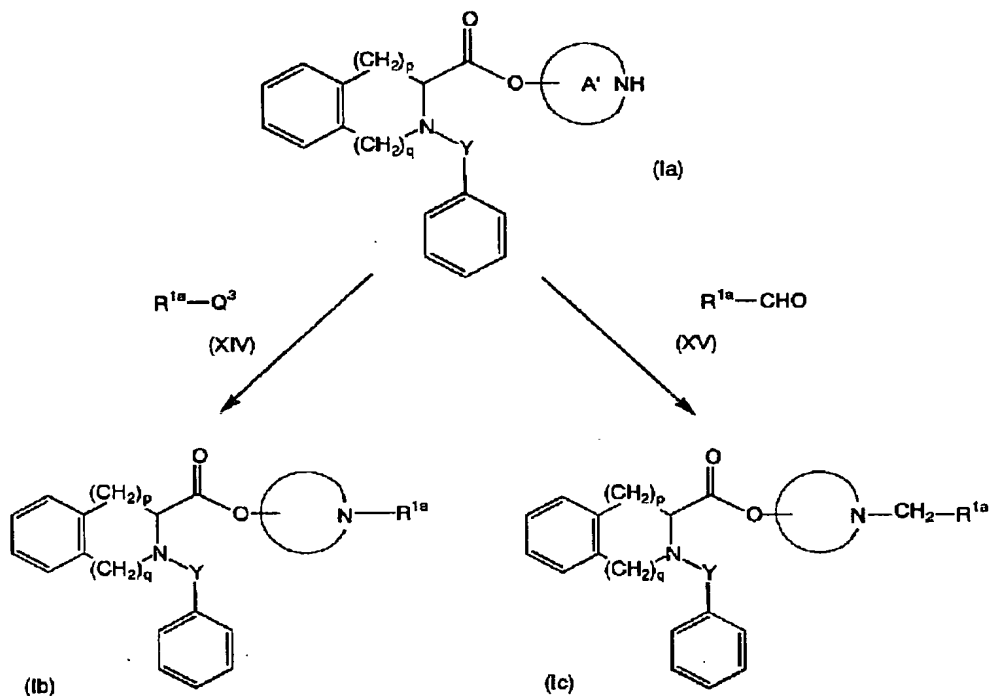
20 ※ミド、N，N－ジエチルカルボジイミド等の縮合剤を使用するのが好ましい。

【0061】また、用いられるカルボン酸の反応性誘導体の種類によっては、塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で好ましい場合もある。かかる塩基としては炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

【0062】 第五製法

【0063】

【化17】



【0064】（式中、A' 環は、A環中ZがNHであるものを、Q<sup>3</sup>は、本製造法に有利な脱離基を意味する。R<sup>1a</sup>、p及びqは前記の意味を有する。）

Q<sup>3</sup>は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニル基等を意味する。

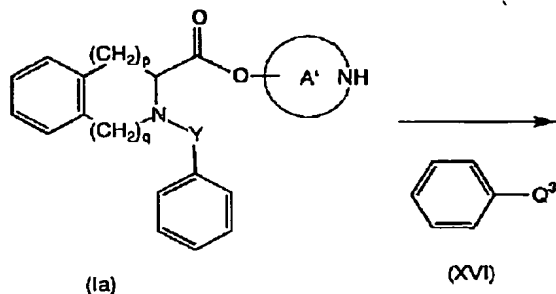
【0065】本製造法は、本発明化合物中A環のアミンが2級である化合物（I a）をN－アルキル化反応又はN－アラルキル化反応させて、3級アミンである化合物

（I b）又は（I c）を得るものである。A製法は、常法のN－アルキル化反応である。化合物（I a）とその反応対応量のアルキル化剤（XIV）とをアルコール又は前記不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下（又は還流下）撹拌しながら行われる。

【0066】B製法は、脱水縮合反応である。化合物（I a）とその反応対応量のアルデヒド（XV）と還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホ

17

ウ素ナトリウム又はトリエチルアミン等)とをアルコール又は前記不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下(又は還流下)攪拌しながら行われる。B製法では、化合物(I a)とその反応対応量の化合物(XV)とを触媒(例えばパラジウム炭素、酸化白金等)存在下、常圧乃至加圧\*



【0069】(式中、A' 環、p 及び q は前記の意味を有する。)

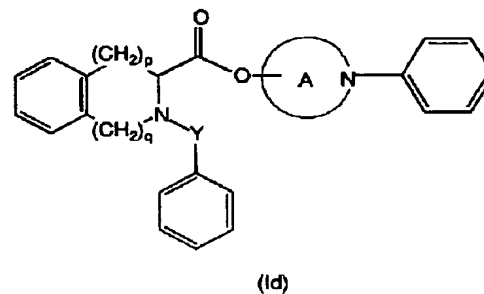
本製造法は、本発明化合物中A環のアミンが2級である化合物(I a)をN-フェニル化反応させて、フェニル置換の3級アミンである化合物(I d)を得るものである。本反応は、化合物(I a)とその反応対応量のトリ※20

\* 下水素化反応させることにより行ってもよい。

【0067】第六製法

【0068】

【化18】

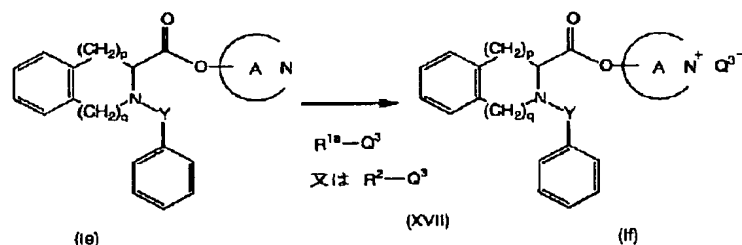


※アリールビスムスチン(XV I)とをジクロロメタン等の不活性溶媒中酢酸銅等の有機金属存在下、冷却下乃至加温下攪拌しながら行われる。

【0070】第7製法

【0071】

【化19】



【0072】(式中、p、q、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>及びQ<sup>3</sup>は前記の意味を有する。)

本製造法は、本発明化合物中A環のアミンが又は2級又は3級アミンである化合物(I e)をN-アルキル化反応により4級アンモニウム化合物(I f)を得るものである。ここで、化合物(I e)とは、一般式(IV a)、(V a)及び(V I a)で示される化合物をいい、化合物(I f)とは、一般式(IV b)、(V b)及び(V I b)で示される化合物をいう。

【0073】本反応は、化合物(I e)とその反応対応量のアルキル化剤(XVII)とをジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、2-ブタノン、アセトン又はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、氷冷下乃至室温下、又は場合により加温下攪拌することにより行われる。アルキル化剤としては、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフレート、低級アルキルトシレート又は低級アルキルメシレート等が挙げられる。

【0074】(その他の製造法)本発明化合物中A環のR<sup>1</sup>が水素原子である化合物は、R<sup>1</sup>が式-B-R<sup>3</sup>で示される基である本発明化合物より製造される。一つの製法では、R<sup>1</sup>が式-B-R<sup>3</sup>で示される基である本発明化合物とその反応対応量のクロロギ酸エステル(例えば、クロロギ酸1-クロロエチルエステル等)とを不活性溶

媒中、室温下乃至加熱下攪拌し、その後常法の加溶媒分解反応を行うことにより製造される。他の製法では、R<sup>1</sup>が式-B-R<sup>3</sup>で示される基である本発明化合物を触媒(例えばパラジウム炭素、パラジウム、酸化白金又は水酸化パラジウム等)の存在下水素化反応を行うことにより製造される。

【0075】本発明化合物中R<sup>3</sup>がアミノフェニル基である化合物は、R<sup>3</sup>がニトロフェニル基である本発明化合物より製造される。一つの製法では、R<sup>3</sup>がニトロフェニル基である本発明化合物を、触媒(例えば、ラネーニッケル、パラジウム炭素、パラジウム、酸化白金又は水酸化パラジウム等)存在下、室温下乃至加温下、水素化反応させて得られる。他の製法では、R<sup>3</sup>がニトロフェニル基である本発明化合物を、その反応対応量の鉄粉、スズ又は亜鉛等の金属存在下、不活性溶媒中、氷冷下乃至室温下、場合により加温下、還元反応させることにより、得られる。本発明化合物中R<sup>5</sup>がフェニル基又はベンジル基である化合物は、R<sup>5</sup>が水素原子である化合物を前記第五又は第六製法と同様に処理することにより製造される。

【0076】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃

縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0077】

【発明の効果】本発明化合物は、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体親和性を有し、M<sub>3</sub>受容体拮抗薬としてM<sub>3</sub>受容体が関与する種々の疾患、殊に消化器、呼吸器及び泌尿器の機能障害（例えば、過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、憩室炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、鼻炎、尿失禁及び頻尿等）の予防薬若しくは治療薬として有用である。

【0078】特に、本発明化合物は、心臓等に存在するM<sub>2</sub>受容体と比較して平滑筋や腺組織等に存在するM<sub>3</sub>受容体に対する選択性が高く、心臓等への副作用の少ないM<sub>3</sub>受容体拮抗薬として、特に過敏性腸症候群、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息、鼻炎、尿失禁及び頻尿等の予防薬若しくは治療薬として有用性が高い。

【0079】本発明化合物のムスカリンM<sub>3</sub>受容体に対する親和性及び拮抗作用は、以下のムスカリン受容体親和性試験及び拮抗試験により、その有用性が示された。

【0080】ムスカリン受容体親和性試験

a. 膜標本の調製

体重200gから350g程度のWistar系雄性ラット（日本SLC）の脳皮質、心臓および顎下腺を摘出し、5倍容量の100mM塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウムを含む20mM HEPESバッファ（pH7.5、以下HEPESバッファと略）を加えて氷冷中でホモジナイズした。これをガーゼで濾過した後、50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行い、沈殿をHEPESバッファに懸濁させ、再び50,000×g、4℃で10分間超遠心分離を行った。この沈殿をHEPESバッファに懸濁させて-80℃で保存した。以後用時に融解して試験を行った。

【0081】b. ムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験

Doodsらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 257, 1987.）を改良して行った。脳皮質膜標本、<sup>3</sup>H]-ピレンゼピン（Pirenzepine）および被検化合物を0.5mlのHEPESバッファ中で25℃、45分間インキュベートした後、5mlのHEPESバッファを加えてガラスフィルター（Whatman GF/B）で吸引濾過し、5mlのHEPESバッファで3回フィルターを洗浄した。フィルターに吸着した

<sup>3</sup>H]-ピレンゼピンの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。なお受容体非特異的な結合は、1μMのアトロピンを添加することによって求めた。本発明化合物のムスカリンM<sub>1</sub>受容体に対する親和性は、Cheng and Prusoff（Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973）に従って、標識リガンドである<sup>3</sup>H]-ピレンゼピンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）より算出した解離定数（K<sub>i</sub>）で求めた。

【0082】c. ムスカリンM<sub>2</sub>受容体結合試験

膜標本として心臓膜標本、標識リガンドとして<sup>3</sup>H]-キヌクリジニル ベンジレート（quinclidinyl benzilate）を用いた他は、上記bのムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験と同様の方法で行った。

d. ムスカリンM<sub>3</sub>受容体結合試験

膜標本として顎下腺膜標本、標識リガンドとして

<sup>3</sup>H]-N-メチルスコポラミン（N-methylscopolamine）を用いた他は、上記bのムスカリンM<sub>1</sub>受容体結合試験と同様の方法で行った。

10 【0083】ムスカリン受容体拮抗試験

a. ムスカリンM<sub>2</sub>受容体拮抗試験

Hartley系雄性モルモットより心房を摘出後、右心房をマグヌス管に懸垂し自発収縮下に拍動数を記録した。各標本とも約1時間の平衡化後、マグヌス管中にベサネコルを累積的に投与して濃度作用曲線を求め、各濃度作用曲線よりベサネコルの50%徐脈作用濃度（EC<sub>50</sub>値）を求めた。化合物非存在下のEC<sub>50</sub>値（コントロールのEC<sub>50</sub>値）を求めた後、各種濃度の化合物をマグヌス管中に加えて、同様に化合物存在下のEC<sub>50</sub>値を求めた。各化合物存在下でのEC<sub>50</sub>値とコントロールのEC<sub>50</sub>値より濃度作用曲線の右方移動幅（dose-ratio）を算出し、Schild plotに展開し、pA<sub>2</sub>値を求めた。

【0084】b. ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗試験

・モルモット回腸

Hartley系雄モルモットを脱血致死させ、腹腔を切り開いて小腸を取り出す。そのとき約10cmの末端回腸を捨てる。腸は95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>を通気したタイロッド液を含むピーカーの中に、途中何回かタイロッド液を交換しながら約90分間放置しておく。その後、タイロッド液を入れたガラスシャーレに腸をおき、3~4cmの小片に切断する。小片は回腸の遠位端から優先的に切り取り、残っている腸間膜組織を取り除く。組織は、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>を通気したタイロッド液（37℃）を含む10mlのマグヌス槽に懸垂し、1.0gの張力を負荷した。安定したところで、5×10<sup>-7</sup>M、アセチルコリンを槽に加えて状態調整を行う。ピークに達したところで速やかにタイロッド液で洗って、薬物を除去する。これを4~5回繰り返し、収縮のピークを安定させる。

40 【0085】その後、コントロールとして、アセチルコリンを累積添加してそれぞれの濃度段階（10<sup>-9</sup>~10<sup>-4</sup>M）で組織を収縮させる。その後、速やかにタイロッド液で組織を4回程洗浄し、安定した後、化合物を投与し、10分後に、先程と同様にアセチルコリンを投与する。pA<sub>2</sub>はSchild plotにより求めた。

【0086】モルモット摘出気管

Hartley系雄モルモットを、脱血致死させ、咽頭蓋軟骨と気管分岐部の間の気管を摘出して、余分な脂肪を取り除き、らせん状に切る。さらに、そのらせんを2等分し

50 て、1つの気管につき、コントロール群と薬物投与群用

のらせん標本を作製した。この標本を95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>を通気した37℃のタイロード液10mlを含むマグナス槽に懸垂し、1.0gの張力を負荷した。30分おきにマグナス槽のタイロード液を交換し(約2時間)、その後約90分間放置する。緊張が安定した時点で、コントロール群には溶媒を、薬物群には化合物を投与し、30分後にカルバコール(10<sup>-9</sup>~10<sup>-4</sup>M)を累積添加する。pA<sub>2</sub>はSchild Plotにより求めた。

【0087】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

【0088】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静脈注射、筋肉注射等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

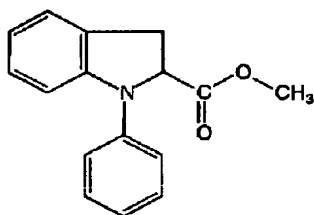
【0089】

【実施例】以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例により更に詳細に説明する。

【0090】(参考例1)

【0091】

【化20】



【0092】エチル 1-フェニルインドール-2-カルボキシレート1.06gのメタノール溶液25mlにアルゴン気流下、氷冷にてマグネシウム0.19gを加え、5~10℃にて1晩攪拌した。反応液を氷冷下、3規定塩酸12mlに注ぎ、アンモニア水でpH9とした後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=40:1→20:1)で精製することにより、メチル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.55gを黄色油状物として得た。

【0093】質量分析値(m/z): 253 (M<sup>+</sup>)  
核磁気共鳴スペクトル(CDC13, TMS内部標準):

δ: 3.20 (1H, dd, J=5.9, 14.4 H

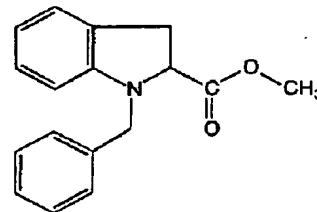
z), 3.60 (1H, dd, J=10.2, 14.4 Hz), 3.71 (3H, s), 4.80 (1H, dd, J=5.9, 10.2 Hz), 6.7-7.5 (9H, m)。

【0094】参考例1と同様にして、以下の参考例2の化合物を得た。

【0095】(参考例2)

【0096】

【化21】



【0097】メチル 1-ベンジルインドリン-2-カルボキシレート

原料化合物: メチル 1-ベンジルインドール-2-カルボキシレート

20 質量分析値(m/z): 267 (M<sup>+</sup>)

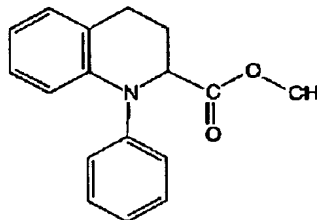
核磁気共鳴スペクトル(CDC13, TMS内部標準):

δ: 3.18 (1H, dd, J=7.9, 15.9 Hz), 3.37 (1H, dd, J=10.0, 15.9 Hz), 3.66 (3H, s), 4.25 (1H, dd, J=7.9, 10.0 Hz), 4.31 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.50 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.67 (1H, dd, J=7.3, 7.9 Hz), 7.0-7.05 (2H, m), 7.2-7.4 (5H, m)。

【0098】(参考例3)

【0099】

【化22】



【0100】メチル 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート2.0gのジクロロエタン溶液に、トリフェニルビスムチン5.53g及び酢酸第二銅0.95gを加え、2時間加熱還流した後、酢酸第二銅0.95gを加え、更に80℃にて5日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、メチル 1,2,3,4-テトラヒドロ

ー1-フェニルキノリン-2-カルボキシレート0.23gを褐色油状物として得た。

【0101】

質量分析値 (FAB, m/z) : 267 (M<sup>+</sup>)

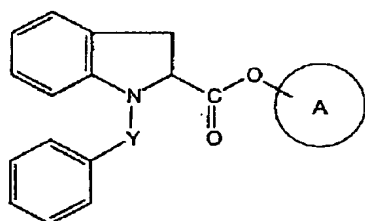
核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準) :

δ : 2.2-2.4 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.48 (1H, t, J=4.4Hz), 6.5-6.7 (2H, m), 6.8-7.4 (10H, m)

実施例1乃至3で得られた化合物の構造式を表1に示す。

【0102】

【表1】



(IIIa)

実施例 番号	Y	A 環	塩
1	直結		HCl
2	-CH <sub>2</sub> -		
3	直結		HCl

\* 【0103】 (実施例1) メチル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.55g、3-キヌクリジノール0.36gのトルエン懸濁液20mlにアルゴン気流下、水素化ナトリウム0.02gを加え、生成するメタノールを除きながら2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水を加え、5分間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール10mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液1mlを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール-エーテルにより固化させた後、エタノール-エーテルから再結晶することにより、3-キヌクリジニル1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩0.16gを得た。

【0104】 融点 201-203℃ (dec.) EtOH-Et<sub>2</sub>O

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl · 0.2H<sub>2</sub>Oとして)

20

30

\*

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.01	6.59	7.21	9.13
実験値	67.94	6.41	7.19	9.46

実施例1と同様にして、以下の実施例2の化合物を得た。

【0105】 (実施例2) 3-キヌクリジニル 1-ベンジルインドリン-2-カルボキシレート・フマル酸塩  
原料化合物: メチル 1-ベンジルインドリン-2-カルボキシレート

融点 141-143℃ EtOH

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.14	6.36	5.80
実験値	67.14	6.44	5.66

(実施例3) エチル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート及びメチル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート (5:3 混合物) 16.1gのトルエン200ml溶液に、1-ベンジル-4-ピペリジノール 124g及び水素化ナトリウム0.246g

50



を加え、24時間140℃において生成するメタノールを除去しながら撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水300mlを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、1-ベンジル-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート30.7gを黄色油状物として得た。このうち2.0gでジクロロエタン20mlに溶解し、室温下

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	66.27	6.51	7.73	9.78
実験値	66.51	6.45	7.78	10.10

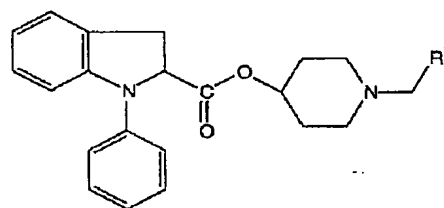
実施例4乃至16で得られた化合物の構造式を表2及び表3に示す。

【0107】

【表2】

\* し、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮した。残渣をメタノール20mlに溶解し、一晚加熱還流した後、溶媒を減圧留去することにより、4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩を粗精製物として得た。これをアセトニトリル-エタノールから再結晶することにより4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩0.50gを無色結晶として得た。

【0106】融点 193-195℃ CH<sub>3</sub>CN  
元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl・0.2H<sub>2</sub>Oとして)



20

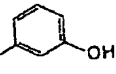
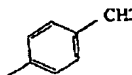
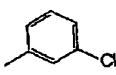
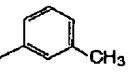
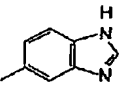
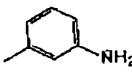
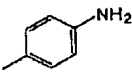
30

40

実施例 番号	R <sub>3</sub>	塩
4		HCl
5		CO <sub>2</sub> H   CO <sub>2</sub> H
6		2HCl
7		HCl
8		HCl
9		—

【0108】

【表3】

実施例 番号	R <sub>3</sub>	塩
10		HCl
11		HCl
12		$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$
13		HCl
14		2 HCl
15		2 HCl
16		$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\   \\ 2 \cdot \\   \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$

\* 【0109】 (実施例4) 4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩 0.50 g のジクロロエタン 10 ml 懸濁液に、アルゴン気流下室温にて、3-チオフェンカルバルデヒド 0.12 ml、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.88 g を加え、16時間攪拌した。反応液に飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 97/3) で精製することにより、1-(3-テニル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート 0.55 g を黄色油状物として得た。1-(3-テニル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート 0.55 g をエタノール 10 ml に溶解し、4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 0.50 ml を加え、溶媒を減圧留去して得られた無色固体をアセトニトリルから再結晶することにより、1-(3-テニル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩 0.32 g を無色結晶として得た。

【0110】 融点 204-207℃ CH<sub>3</sub>CN  
元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCl)

\*

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	65.99	5.98	6.16	7.05	7.79
実験値	65.92	5.91	6.16	7.23	7.93

実施例4と同様にして、以下の実施例5乃至12の化合物を得た。

【0111】 (実施例5) 1-フルフリル-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・シュウ酸塩

原料化合物: 2-フルアルデヒド

融点 207-208℃ CH<sub>3</sub>OH

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	65.84	5.73	5.69
実験値	65.46	5.73	5.61

(実施例6) 1-(2-ピリジルメチル)-4-ピペリ※

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.91	6.19	8.33	14.06

\* ジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・2 塩酸塩

原料化合物: 2-ピリジンカルバルデヒド

融点 116-118℃ CH<sub>3</sub>CN-i-Pr<sub>2</sub>O

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl · H<sub>2</sub>O として)

実験値 62.23 5.92 8.36 13.98  
 (実施例7) 1-ベンジル-4-ピペリジル 1-フェ  
 ニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩  
 原料化合物: ベンズアルデヒド

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	71.51	6.56	6.18	7.82
実験値	71.81	6.51	6.25	7.82

(実施例8) 1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリ  
 ジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート  
 ・塩酸塩  
 原料化合物: 3-ニトロベンズアルデヒド

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.06	5.76	8.43	7.11
実験値	65.23	5.70	8.37	7.25

(実施例9) 1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリ  
 ジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート  
 原料化合物: 4-ニトロベンズアルデヒド  
 融点 127-130℃ CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>3</sub>CN  
 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.88	5.95	9.18
実験値	70.64	5.95	9.20

(実施例10) 1-(3-ヒドロキシベンジル)-4-★

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.34	6.31	5.99	7.58
実験値	69.17	6.25	5.99	7.88

(実施例11) 1-(4-メチルベンジル)-4-ピペ  
 リジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレ  
 ート・塩酸塩

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	72.63	6.75	6.05	7.66
実験値	72.52	6.82	6.06	7.67

(実施例12) 1-(3-クロロベンジル)-4-ピペ  
 リジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレ  
 ート・シュウ酸塩

原料化合物: 3-クロロベンズアルデヒド

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	64.32	5.49	5.17	6.55
実験値	64.21	5.45	5.09	6.89

(実施例13) 4-ピペリジル 1-フェニルイン  
 ドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩 0.50 g、炭酸カ  
 リウム 0.38 g のアセトニトリル懸濁液 15 ml に 3  
 -メチルベンジルブロミド 0.24 g を滴下し、室温に  
 て 20 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧下留  
 去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製  
 することにより、1-(3-メチルベンジル)-4-ピ  
 ペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレ  
 ート 0.54 g を淡黄色油状物として得た。これをエタ\*

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
--	-------	-------	-------	--------

\* 融点 190-192℃ CH<sub>3</sub>CN  
 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl · 0.25 H<sub>2</sub>Oとし  
 て)

\* 融点 177-183℃ CH<sub>3</sub>CN-i-Pr<sub>2</sub>O  
 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl · 0.25 H<sub>2</sub>Oとし  
 て)

★ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシ  
 レート・塩酸塩  
 原料化合物: 3-ヒドロキシベンズアルデヒド  
 融点 204-209℃ (分解) EtOH-Et<sub>2</sub>O  
 元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl · 0.15 H<sub>2</sub>Oとし  
 て)

☆原料化合物: 4-メチルベンズアルデヒド  
 融点 184-186℃ EtOH-Et<sub>2</sub>O  
 ☆ 元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして)

◆融点 114-118℃ CH<sub>3</sub>CN-i-Pr<sub>2</sub>O  
 元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl · 0.25 H<sub>2</sub>Oとし  
 て)

40\* ノール 20 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン  
 溶液 0.4 ml を加え、溶媒を減圧下留去し、得られた  
 固体をエタノール-エーテルから再結晶し、1-(3-  
 メチルベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルイン  
 ドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩 0.41 g を無  
 色結晶として得た。

【0112】

融点 194-196℃ EtOH-Et<sub>2</sub>O  
 元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Clとして)

理論値	72.63	6.75
実験値	72.38	6.82

(実施例14) 4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・塩酸塩0.50g及び炭酸カリウム0.38gのジメチルホルムアミド懸濁液15mlに、5-クロロメチル-N-トリチルベンズイミダゾール0.57gを加え、80℃で4時間攪拌した後、氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1）で精製することにより、1-(N-トリチル-5-ベンズイミダゾリルメチル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.90gを無色泡状物として得た。これをアセトン30mlに溶解し、1規定塩酸6mlを加え、室温で6時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルム\*

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.02	6.07	10.54	13.34
実験値	61.27	5.83	10.23	12.97

(実施例15) 1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.63gをメタノール30mlに溶解し、ラネーニッケル存在下水素雰囲気中、接触還元を行った。ラネーニッケルを濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=97/3）で精製することにより、1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.13gを淡黄色油状物として得た。

【0114】 1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート※

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.65	6.33	8.25	13.92
実験値	63.48	6.12	8.28	14.25

実施例15と同様にして、以下の実施例16の化合物を得た。

【0116】 (実施例16) 1-(4-アミノベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・2シユウ酸塩

原料化合物：1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート  
融点 108-112℃ CH<sub>3</sub>CN

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>・0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.83	5.52	6.86
実験値	60.84	5.36	6.85

(実施例17)

【0117】

\*で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1）で精製することにより、1-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート0.49gを無色泡状物として得た。これをエタノール10mlに溶解し、4規定塩酸-ジオキサン溶液0.9mlを加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノール-エーテルから結晶化した後、エタノールから再結晶することにより、1-(1H-ベンズイミダゾール-5-イルメチル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・2塩酸塩0.20gを無色結晶として得た。

【0113】 融点 168-170℃ EtOH

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	61.02	6.07	10.54	13.34
実験値	61.27	5.83	10.23	12.97

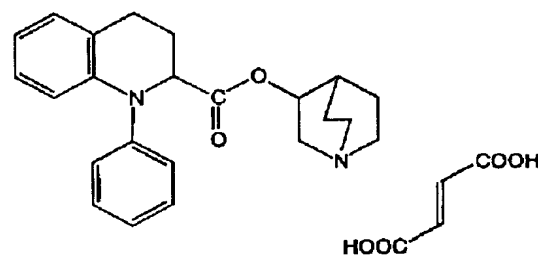
※0.13gをメタノール10mlに溶解し、4規定塩化水素の酢酸エチル溶液0.3mlを加えた後、溶媒を減圧留去して得られた淡黄色固体をアセトニトリル-エタノールから再結晶することにより、1-(3-アミノベンジル)-4-ピペリジル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート・2塩酸塩0.10gを淡黄色結晶として得た。

【0115】

融点 167-173℃ CH<sub>3</sub>CN-EtOH

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして)

【化23】



【0118】 メチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-

1-フェニルキノリン-2-カルボキシレート0.23g、3-キヌクリジノール0.16gのトルエン溶液10mlにアルゴン気流下、水素化ナトリウム10mgを加え、生成するエタノールを除きながら6時間還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水を加え、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1→10／1）で精製し、3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-フェニルキノリン-2-カルボキシレート 0.27 gを得た。このメタノール溶液にフマル酸 79 mgを加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール-アセトニトリルより結晶を得、これをエタノール-エーテルより再結晶することにより、3-キヌクリジニル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-フェニルキノリン-2-カルボキシレート・フマル酸塩を淡灰色結晶として得た。

【0119】

融点 160-162℃ EtOH-Et<sub>2</sub>O

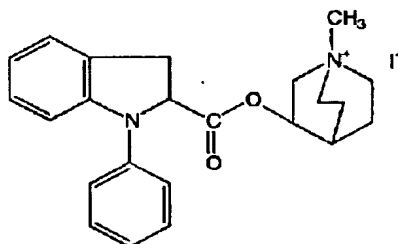
元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	65.31	6.50	5.64
実験値	65.40	6.13	5.58

(実施例18)

【0120】

【化24】



【0121】 3-キヌクリジニル 1-フェニルインドリン-2-カルボキシレート 0.80 gの2-ブタノ 30

ン10ml溶液にヨウ化メチル0.15mlを加え、室温にて一晚攪拌した。反応液にジエチルエーテル5mlを加え生成した沈澱物をろ取した後、ジエチルエーテルで洗浄することにより、1-メチル-3-[[ (1-フェニル-2-インドリニル) カルボニル] オキシ] キヌクリニウム ヨージド0.68gを黄褐色アモルファスとして得た。

【0122】 質量分析値 (FABMS (Pos.), m/z) 363 (M<sup>+</sup>)

10 赤外線吸収スペクトル max(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1746, 1504, 1184, 748

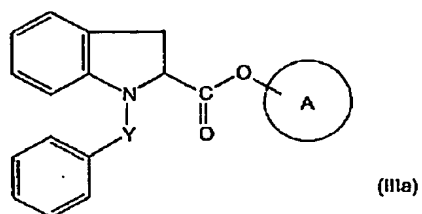
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.52-2.00 (4H, m), 2.12, 2.21 (1H, s×2), 2.94, 2.95 (3H, s×2), 3.07-3.20 (1H, m), 3.20-3.52 (5H, m), 3.54-3.67 (1H, m), 3.83 (1H, t, J=11Hz), 5.00-5.15 (2H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.98-7.42 (8H, m)

20 以下の実施例1-1乃至1-57では、上記の実施例と同様の又は類似する反応により、当業者であれば得られる化合物を例示する。例えば、実施例1-47及び1-48は、実施例17と同様の反応で製造される。また、実施例1-51、1-52、及び実施例1-56は、実施例18と同様の又は類似するアルキル化反応で製造される。

【0123】

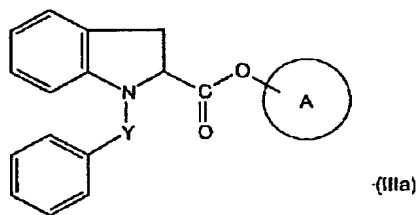
【表4】


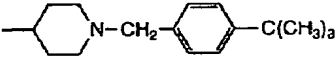
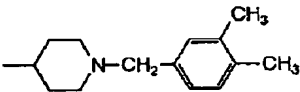
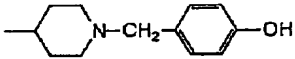
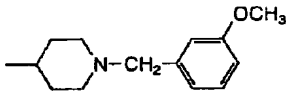
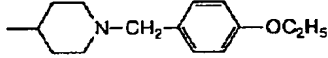
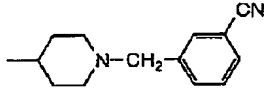


実施例	Y	
1-1	単結合	
1-2	単結合	
1-3	単結合	
1-4	単結合	
1-5	単結合	
1-6	単結合	

【0124】

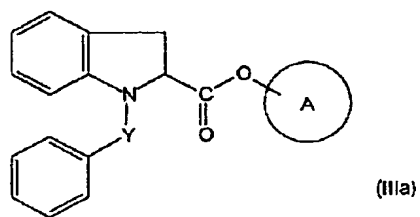
【表5】


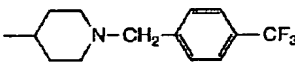
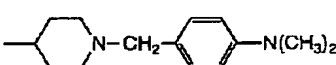
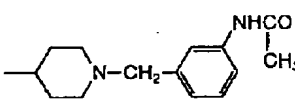
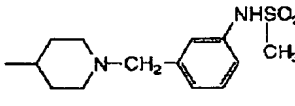
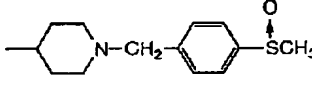
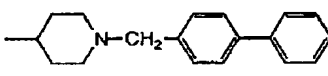


実施例	Y	
1-7	単結合	
1-8	単結合	
1-9	単結合	
1-10	単結合	
1-11	単結合	
1-12	単結合	

【0125】

【表6】

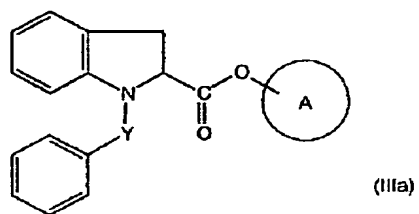



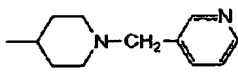
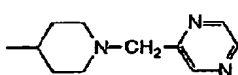
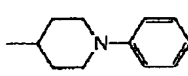
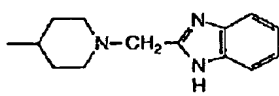
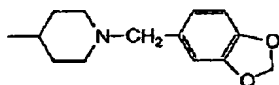
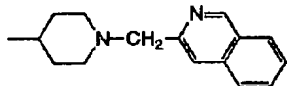
実施例	Y	
1-13	単結合	
1-14	単結合	
1-15	単結合	
1-16	単結合	
1-17	単結合	
1-18	単結合	

【0126】

【表7】

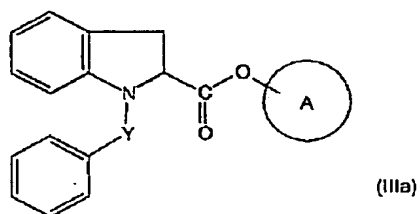



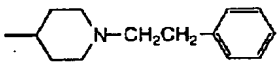
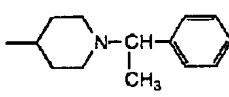
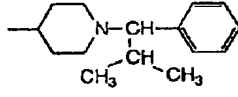
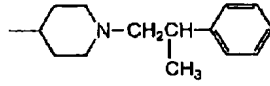
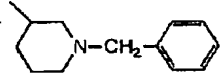
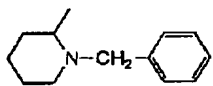


実施例	Y	
1-19	単結合	
1-20	単結合	
1-21	単結合	
1-22	単結合	
1-23	単結合	
1-24	単結合	

【0127】

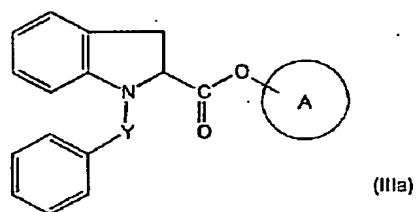
【表8】



実施例	Y	
1-25	単結合	
1-26	単結合	
1-27	単結合	
1-28	単結合	
1-29	単結合	
1-30	単結合	

【0128】

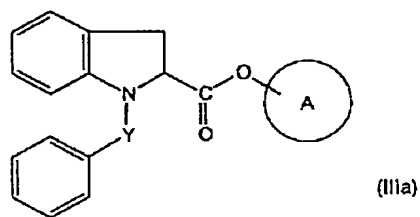
【表9】


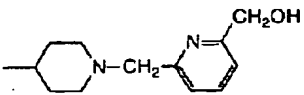
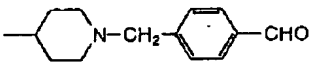
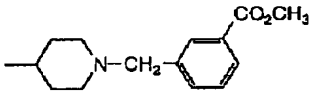
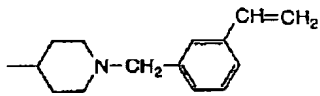
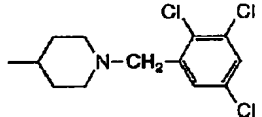
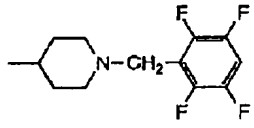


実施例	Y	
1-31	単結合	
1-32	単結合	
1-33	単結合	
1-34	-CH <sub>2</sub> -	
1-35	単結合	
1-36	単結合	

【0129】

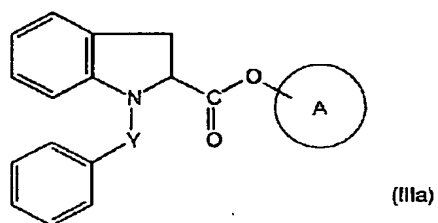
【表10】


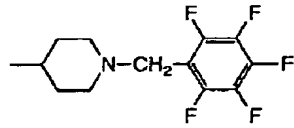
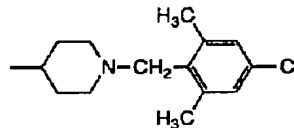
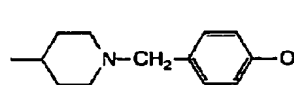
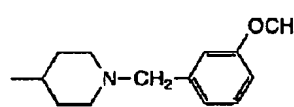


実施例	Y	
1-37	単結合	
1-38	単結合	
1-39	単結合	
1-40	単結合	
1-41	単結合	
1-42	単結合	

【0130】

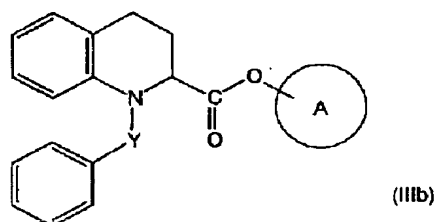
【表11】


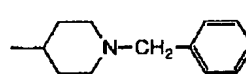
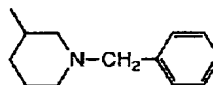


実施例	Y	
1-43	単結合	
1-44	単結合	
1-45	単結合	
1-46	単結合	

【0131】

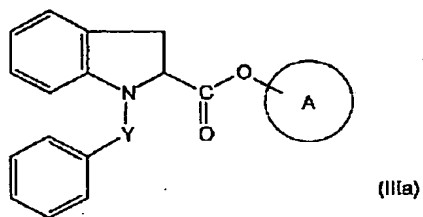
\* \* 【表12】



実施例	Y	
1-47	単結合	
1-48	単結合	

【0132】

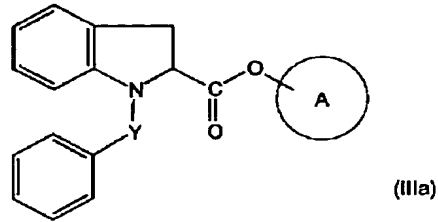
【表13】


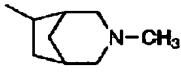
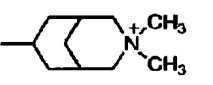
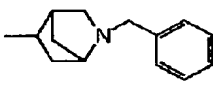
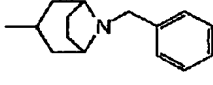


実施例	Y	A
1-49	単結合	
1-50	単結合	
1-51	単結合	
1-52	単結合	
1-53	単結合	
1-54	単結合	

【0133】

【表14】



実施例	Y	
1-55	単結合	
1-56	単結合	 $\Gamma$
1-57	単結合	
1-58	単結合	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/55

C 0 7 D 401/14

403/12

405/14

453/02

471/08

487/08

識別記号

A C V

2 0 9

2 0 7

2 0 9

2 0 9

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

7019-4C

(72)発明者 池田 賢

千葉県我孫子市つくし野 1-2-25 コー  
ポ天子山106

(72)発明者 磯村 八州男

茨城県北相馬郡守谷町薬師台 3-4-8